呼吸器系癌に対するPDT（喉頭癌，肺癌） Photodynamic Therapy for Respiratory Cancer

奥仲 哲弥，加藤 治文，小中 千守，土田 敬明，日吉 利光，
勝海東一郎，原田 匡彦，筒井 英光，司馬 清輝
東京医科大学外科

Tetsuya OKUNAKA, Harubumi KATO, Chimori KONAKA, Takaaki TSUCHIDA,
Toshimitsu HIYOSHI, Touichirou KATSUMI, Masahiko HARADA,
Hidemitsu TSUTSUI and Kiyoteru SHIMA
Department of Surgery, Tokyo Medical College

要 旨

レーザーならびに内視鏡の開発は急速で，最近ではレーザーと内視鏡を併用した療法が，新しい癌治療法として確立されつつある。中でもフォトフリンを光感受性物質として用いた光線力学的診断治療法（PDT）の有効性は，我々の教室において1979年以来，肺癌の治療を中心に示されており，この新しい治療に対する関心はますます高まっている。過去10余年，202例（243病巣）の中心型早期肺癌患者に対してPDTを施行し，内訳は男性188例，女性14例で，年齢分布は36～85歳であった。臨床病期は早期癌59例，Ⅰ期26例，Ⅱ期10例，Ⅲ期80例，Ⅳ期24例であった。治療効果は，全体で完全寛解（CR）が92病巣（37.9％）に得られ，部分寛解（PR）は148病巣（60.9％），無効（NR）は3病巣（1.2％）であった。また，59例（69病巣）の早期癌に対する治療成績では，CRが38例45病巣65.2％に得られ，現在41例51病巣が1～152ヶ月 disease freeである。気管支閉塞病巣の開口を目的とする症例における成績は，有効例が61病巣（75％），無効例が20病巣（25％）であった。また，Tis，T₁声帯癌症例に対しては，9例中8例にCRを得た。

キーワード：光線力学的治療法，喉頭癌，肺癌

Abstract

Laser endoscopic surgery has now achieved a status as effective treatment modality for lung cancer. The effectiveness of photodynamic therapy (PDT) using photofrin as a photosensitizer was demonstrated in our institution in 1979 for the treatment of lung cancers, and increasing attention has been focused on this new treatment technique. Over the past decade, 202 patients (243 lesions) with central type lung cancers have been treated in our hospital. Age distribution ranged from 36 to 85 years and there were 188 males and 14 female. Fifty nine patients had early stage lung cancer, 26 had stage I, 10 had stage II, 80 had stage III and 24 had stage IV.

Complete remission was obtained in 37.9% of the 92 lesions, significant remission in 60.9% and no remission was obtained in 1.2%. However among 69 early stage lesions CR was obtained in 45 (65.2%) and 41 cases were disease free in 1 to 152 months. In advanced lesions the opening of bronchi obtained by tumor was achieved in 61 of 81 lesions (75%). Thirteen patients with gottic cancer were also treated by PDT. CR was obtained in 8 cases out of 9 (89%) for T₁ cases. We describe the overview of laser endoscopic surgery especially photodynamic therapy for gottic cancer and lung cancer as well as evaluate the effectiveness of these therapy.

Key words : Photodynamic therapy, Gottic cancer, Lung cancer

緒 言

近代医学の発達にもかかわらず、癌による死亡は依然として死因のトップに位置し、しかも肺癌などの予後不良癌が急増してきている。米国では既に男性は1950年代中頃から、女性も1987年から癌死の第一位になっており、1993年の肺癌新患登録者は170,000に上る。日本でも同様に肺癌の死亡者数は増加の一途を辿り、数年後には欧米並に全癌死の第一位になることが確実である。近年発癌における遺伝子の果たす役割の解明、早期癌診断技術の進歩、外科手術療法の進歩など治療成績の向上につながるいくつかの手段が発達したが、進行癌の治療成績はいまだ不良である。多様化する肺癌症例に対し、従来行なわれてきた手術療法、放射線療法、化学療法には限界が生じてきており、新しい理論に基づいた治療法の確立が期待されている。その一つとして、内視鏡レーザー治療は最も期待されるものであり、中でも1978年 Dougherty 等¹⁾により報告されたphotodynamic therapy (PDT) は世界の注目を集めた。我々の教室でも1978年からの基礎実験を経て1980年より PDT の臨床応用を開始し²⁾、202例の肺癌症例および13例の声門癌を含む350例に対し PDT を施行してきた。本稿では呼吸器系腫瘍として、

肺癌と喉頭癌に対する PDT の適応と成績について述べる。

対象と方法

対象は、1980年より1993年10月までに当施設で PDT を施行した声門癌13例、肺癌202例である。声門癌は男性12例、女性1例で、年齢は47歳から79歳、平均61.7歳であった。13例中12例が手術ならびに放射線治療を初回治療として拒否し、PDT を希望した症例で、残り1例は放射線治療後の残存病巣に対して PDT を行った。病期は喉頭癌の TNM 分類で、T₁,No. 3 例、T₁,No. 5 例、T₁,No. 1 例、T₂No. 2 例、T₃No. 2 例であった(表1)。PDT を施行した肺癌症例は202例(243病巣)で、男性188例、女性14例で、年齢分布は36~85歳であった。臨床病期は早期癌59例、Ⅰ期26例、Ⅱ期10例、Ⅲ期80例、Ⅳ期24例であった(表2)。治療効果判定は、内視鏡的、病理学的、細胞学的に行い、抗腫瘍効果は3つのカテゴリーに分類された。Complete remission (CR) は、内視鏡的にも、組織細胞学的にも全く腫瘍の残存を認めないもの、Partial remission (PR) は、腫瘍体積が肉眼的に50%以上の縮小を認めたものを、また、腫瘍の縮小が

表1 声帯癌に対するPDT

	症例例	PDTの結果	放射線追加治療	予 後
T ₁ ,No.	3	CR : 3	1	生存 : 3 (48, 57, 53ヵ月)
T ₁ ,No.	5	CR : 4 PR : 1	4	生 存 : 4 (3, 3, 51, 54ヵ月) 他病死 : 1 (36ヵ月)
T ₁ ,No.	1	CR : 1	0	生 存 : 1 (3ヵ月)
T ₂ No.	2	CR : 1 PR : 1	1	生 存 : 2 (4, 30ヵ月)
T ₃ No.	2	PR : 2	2	癌 死 : 2 (24, 35ヵ月)

表2 肺癌に対するPDT

Clinical Stage	No. of Cases (lesions)
0	59 (69)
I	26
II	10
III	80
IV	24
metastatic cancer	3
Total	202 (243)

Histologic Types	No. of lesions
Squamous cell ca.	197
Adenoca.	23
Large cell ca.	8
Small cell ca.	11
Adenoid cystic ca.	1
Metastatic ca.	3
Total	243

50%に満たないものをNo remission (NC) とした。

また、肺癌治療例中、進行癌に対し気道開口を目的に PDT を行なったのは81病巣で、症例の詳細は78例81病巣中、男性72例、女性6例で、年齢分布は41歳から84歳で、平均65歳であった。組織型別では、扁平上皮癌が65病巣と圧倒的に多く、ついで腺癌9病巣、小細胞癌4病巣、大細胞癌2病巣、転移性肺癌1病巣であった。PDT における開口効果は、開口率50%以上を有効と判定した。

腫瘍親和性光感受性物質

生体に対し毒性が少なく、変異原性がなく、しかも腫瘍組織に親和性を有する物質としてヘマトポルフィリン誘導体 (HpD) が臨床応用されてきた。HpD は1960年、Lipson³⁾ らにより Hematoporphyrin-HCl を酢酸と濃硫酸で処理して作られた物質であり、近紫外部 (360~410nm) に Soret 帯と呼ばれる強い吸収帯を、また可視部 (506, 538, 565, 610nm) に Q 帯と呼ばれる弱い吸収帯をもっている。腫瘍内に取り込まれた HpD を Soret 帯の光で励起すると630nm と690nm に二峰性のピークをもつ特有のスペクトルが観察され、これが癌病巣の局在を診断する根拠となる。現在では、HpD のポリマーでより腫瘍集積性の高い、Photofrin が使用されており、早期癌に対する Phase III study が終了し厚生省への認可申請中である。

レーザーおよび照射方法

Photofrin をレーザー照射の48時間前に2.0mg/kgの割合で静注する。Photofrin は腫瘍組織には正常組織のおよそ4倍取り込まれ、且つ48時間以上停滞する特性がある。正常組織は肝・腎を除き24時間以内に排泄されるのでこの時間差を利用して腫瘍を選択的に治療できる。正常組織と腫瘍組織では Photofrin の排泄に相違が生じる機序は、現在までのところ解明されていないが⁴⁾、正常組織よりも腫瘍内に Photofrin が長時間存在するために、PDT は周囲の正常組織に与える影響が少なく、腫瘍を極めて特異的に変性、壊死させることが可能となる。Photofrin は肝、消化管より排泄され、毒性はないが、唯一の合併症として日光過敏症がある。このため、HpD 投与後2~3週間は直射日光を避け、必要に応じて日焼け止めクリームの塗布等を勧めている。

Photofrin は、組織透過性の比較的高い630nmの赤色光線で励起される。レーザー光は直径400μmの石英ファイバーに誘導され、気管支ファイバースコープの生検チャンネル内を通して病巣に照射する。病巣照射法には、腫瘍表面から一定の照射距離をおいて行う表面照射法とクオートファイバーを腫瘍内に穿刺して行う腫瘍内照射法がある。一般に表層浸潤型早期癌に対しては表面照射法を行うが、垂直方向にレーザーが照射可能な場合はレンズ付きファイバーを、また直線方向に腫瘍が存在するときはシリンドリカルファイバーを用いるなど、病巣の大きさ、部位によって使い分けている。一方、気管支を閉塞するような進行した腫瘍に対しては腫瘍内照射法が効果的であるが、いずれの場合でも平均仕事量は200 J/cm²以上を基本としている (図1)。

630nmの赤色光を発生するレーザー装置としては、連続波であるアルゴン・ダイ・レーザーが広く用いられてきたが、最近では断続波であるエキシマ・ダイ・レーザーを主に使用している。エキシマ・ダイ・レーザーを用いた試みは、1980年より我々の施設で開始され、通産省のプロジェクトにより開発された^{5), 6)}。断続波であるエキシマ・ダイ・レーザーは、連続波であるアルゴン・ダイ・レーザーと比べ、ピーク出力が高いため Photofrin の高密度励起状態が過渡的に発生し、その結果、組織透過性が増大する。従ってアルゴン・ダイ・レーザーでは組織深達度が5~8mmであったが、この効果によりエキシマ・ダイ・レーザーでは10~15mmの深達度が期待できる⁷⁾。

結 果

声帯癌に対する治療効果は、T₁、T₁、T₁各症例合

図1 PDTの方法

表3 早期肺癌症例に対するPDT

Cases	Results	Disease free	Recurrence	Death
59 (69)*	CR 38 (45)* (65.2%)	41 (51)* (1-152mo)	5	18 (14 other disease)
	PR**21 (24)* (34.8%)			
	NC 0 (0)*			

CR : complete response, PR : partial response, NC : no response, *lesions

**21 cases with 24 lesions with PR were treated with additional therapy
(surgery : 10, Radiation : 7, Chemotherapy : 6, Nd-YAG : 1)

わせて9例中8例(89%)にCRが得られた。このうち4例は1回のPDTでCRを獲得できず2回PDTを行なっている。また、PDTでCRを得た8例中5例に治療の完璧をきたす目的で放射線治療を追加している。PRだった1例は、2回目のPDTを拒否したため、放射線治療を追加し、最終的にCRを得た。このうち他病死した1例を除き8例が3-54ヵ月生存中で再発を認めていない。T₃N₀症例2例中1例はPRであったため、放射線治療を追加したが、1例はPDTのみでCRを獲得している(表1)。

一方肺癌に対する治療効果は、全体で完全寛解(CR)が92病巣(37.9%)に得られ、部分寛解(PR)は148病巣(60.9%)、無効(NR)は3病巣(1.2%)であっ

た。また、現在評価可能な59例(69病巣)の早期癌に対する治療成績では、CRが38例45病巣65.2%に得られ、現在41例51病巣が1-152ヶ月disease freeである(表3)。気管支閉塞病巣の開口を目的とする81症例における成績は、有効例が61病巣(75%)、無効例が20病巣(25%)であった。これを腫瘍占拠部位別に比較すると、気管で75%、主気管支で73%と、中心型で73%で有効であったのに対し、葉気管支より末梢側での治療効果は、葉気管支で69%、区域気管支で89%、合計76%であった。

合併症は、PDT症例のおよそ9割に日焼けを認めたが、軟膏塗布など皮膚科受診を必要とした症例は3例であった。しかし日焼け以外に重篤な副作用は認めず、致死率はゼロであった。

図2 PDTによりCRを得た早期中心型肺癌(左から治療前, 治療後2日目, 治療後2週間目の内視鏡所見)

症 例

症例は、54歳男性、胸部X線写真陰性、喀痰細胞診陽性にて気管支鏡検査施行し、右上葉B¹, B²のspurに隆起性病変を認めた。生検の結果、早期中心型扁平上皮癌と診断され、PDTを施行し、CRを得た。写真左よりPDT前、2日後、そして治療後2ヵ月のものである(図2)。治療後6ヵ月を経過したが再発の兆候はない。

考 察

PDTは腫瘍親和性光感受性物質を励起光線により活性化し、腫瘍細胞を壊死させる方法で、既に全世界で3000以上の症例に対し臨床応用されている⁸⁾。光感受性物質は光線に暴露されると光エネルギーを吸収し、励起状態(一重項状態)に転位する。この励起状態は不安定なため一部はエネルギーを放出(蛍光)しつつ基底状態に遷移する。他方はエネルギーを無輻射的に三重項状態に遷移する。この状態(励起三重項状態)から1)さらに燐光を発しながら基底状態に復帰する過程、2)電子の移動によりfree radicalを生成する過程(TYPE I)、そして、3)エネルギーを組織内の溶存酸素に転写することにより、一重項酸素や活性酸素(superoxide)が産生される過程(TYPE II)の三系統が存在する。TYPE I反応の結果生じたfree radicalは酸素反応をおこしfree radical chain reactionを誘発すると考えられ、TYPE II反応の結果生じた活性化酸素は細胞内呼吸に障害を与え、細胞を変性・壊死に陥らせると考えられており、TYPE II反応がPDTの主体であると考えられている。これらの反応はある程度の濃度の光感受性物質を取り込んだ腫瘍細胞にみられるものであり、腫瘍組織よりも光感受性物質の代謝が早い正常細胞にはほとんど影響を及ぼさない⁹⁾。

我々の施設でも1980年よりPDTの臨床応用を開始し、

特に早期肺癌においては、PDT単独で65%の完全寛解を達成し、低肺機能患者の早期癌治療の第一選択になりつつある。日本におけるPhotofrin(Quatlogic Inc., Canada)を用いた早期癌に対するPDTの臨床成績が発表され、85-89%のComplete Responseを示す高い治癒率が示された^{10), 11)}。厚生省がん研究助成金による研究(加藤班:レーザー光線による光線力学的治療法の研究)において、PDTの早期肺癌に対するPhase III studyを多施設共同で行なった結果、腫瘍の長径とPDTによる治療効果の関係が明らかにされた。即ち、腫瘍の長径が2 cm以内の腫瘍であればPDTにより完全寛解が期待できるが、4 cm以上になると現時点ではPDTのみによる治癒は困難である。また腫瘍の長径が1 cm以下であれば、PDTの治療線量にかかわらず治癒が期待できる¹¹⁾。

一方、気道閉塞を伴うような進行肺癌に対するPDTの報告は我が国ではほとんどなく、本領域ではNd-YAGレーザーが第一選択として用いられてきた。しかし欧米では、PDTはむしろ進行癌に対する姑息的治療として確立されつつあり、緊急性を伴った気道開口目的以外では、PDTを第一選択とする施設もある¹¹⁾。PDTの長所、短所をNd-YAGレーザー治療と比較すると、PDTは、腫瘍のみを選択的に破壊するので技術的に平易であり、穿孔等の重篤な合併症の危険が少ない反面、反応に時間を要し、壊死物質を排除するため頻回のトイレットが必要であるという短所がある¹³⁾。

また早期声門部喉頭癌症例に対しては通常放射線治療が第一選択とされ、T₁症例においては80-90%に上る高い制御率が得られていると報告されている¹⁴⁾。またNd-YAGレーザーあるいはCO₂レーザーを用いた腫瘍焼灼法も優れた効果を示し、T₁, T_{1a}症例では100%の制御率を獲得したとの報告もある¹⁵⁾。再発例に対して

Mono-L-asparthylchlorin e6(NPe6)

図3 NPe6の構造式と吸収蛍光スペクトル

は喉頭全摘出が最も確実な方法と考えられてきたが、機能温存という観点からレーザー治療の需要は増加することが予想される。一方、声帯癌に対するPDTの報告はほとんどなく、我々の症例自体も少ないため適応等に対しての結論を出すのは尚早と考える。しかしT₁以下の症例では9例中8例(89%)にCRが得られた事は今後に期待を抱かせるものであった。またPDTは局所麻酔下で安全にかつ繰り返し行なうことができ、他の治療を妨げない利点がある。またT₃症例にもCR例が存在し、今後ファイバーの選択など照射方法を工夫することで適応は広がると考える(当初は先端カット型のファイバーによる表層照射しか行なっていなかったが、現在はレンズ付きファイバーやシリンドリカルファイバーを用いたり、腫瘍内照射も行なっている)。

またPDTの合併症である皮膚光過敏症については、2週間直射日光は避ける必要はあるが、通常の室内光では全く問題ない。逆に副作用が日焼けだけであると言うことは対象疾患が悪性腫瘍であることを鑑みれば、minimumな副作用と考えられる。現に、欧米ではPDTは外来で行なわれており、日焼けを理由にPDTを躊躇すべきでない事を強調したい。

最近では、Photofrinより以上に腫瘍集積性に優れ、日焼けの副作用がなく、また組織透過性のより高い長波長側のレーザー励起が可能な新しい光感受性物質の開発が進んでいる。これらの新規光感受性物質として、クロリン系のATX-S10、クロリンe6(NPe6)、フェオフォーバイド系のPH-1126、フクロサイアニン系のアルミニウムフクロサイアニン、またパーピュリンという物質が開発され将来の臨床応用に期待が持たれている。

ATX-S10はクロリン環にアスパラギン酸を結合させた物質で、398nmのSoret帯と664nmのQ帯を持つ。静注後6時間で最大腫瘍集積を見せ、体内からの排泄も速やかであり皮膚障害も少ないので、外来投与の可能性も期待される。また放射線による励起も実験的に試みられ、単独放射線照射と比較して有意に生存率を高めることが確認されている。NPe6も同様にクロリン環にアスパラギン酸を結合させた物質で、664nmに吸収帯を持つ。米国では既にPhase I studyが進行中であり、将来Photofrinに替わる第二世代の腫瘍親和性光感受性物質として期待されており、また動脈硬化に対する診断治療薬としての応用も検討されている(図3)¹⁶⁾。PH-1126はフェオフォーバイド環にアミンをエステル結合させた物質で、655nmに吸収帯を持つ。Photofrinに比べ腫瘍集積性もよく皮膚障害も少ないためかなり有望な物質である¹⁷⁾。

利用されるレーザーも、初期にはアルゴン・ダイ・レーザーのみであったが、より高エネルギーで組織深達性のよい金蒸気レーザー、エキシマ・ダイ・レーザーが開発されてきた。1993年には、安価で軽量のダイオードレーザー(松下産業機器)(図4)や出力波長が変更可能なNd-YAG OPOレーザー(石川島播磨重工)(図5)が相次いで開発されPDTへの応用に向け、現在基礎実験が行われている最中である。半導体レーザーは、ペインクリニック等で臨床応用されてきたが、低出力、長波長のため従来の光感受性物質を用いたPDTへの応用は不可能であると考えられてきた。しかし、664nm波長で100~500mW/cm²という比較的高出力を持つ半導体レーザーが開発され、前述したような同部(664nm)

図4 PDT用半導体レーザー

図5 PDT用YAG OPOレーザー

に吸収帯を持つ新しい光感受性物質 (NPe6) と組み合わせるPDTの可能性が出てきた。当施設において基礎実験が進行中で、臨床応用に充分可能な好結果が得られており今後に期待される。半導体レーザーは、写真に示すように、大きさ $50 \times 20 \times 40$ cm、重量は20kgと小型であり持ち運びが可能である。また、従来のレーザー装置と比べ、出力、波長が安定している事、半値幅が狭い事、操作が簡便である事、メンテナンスフリーである事など多くの優れた点を有している。Nd-YAG OPO(Optical Parametric Oscillator)レーザーは、620nm~680nmまでの範囲で出力波長を容易に変更することが可能なパルスレーザーである。Photofrinを初めとし、組織透過性のより良い長波長側のレーザー励起が可能な、次世代の光感受性物質へ対応が可能で、エキシマ・ダイ・レーザーに替わる将来のlaser delivery systemとして期待されている。

結 語

PDTの臨床応用が開始されて以来すでに13年が経ち、早期肺癌の治療に対する有効性は証明されている。一方最近ではNd-YAGレーザーとPDTの併用治療も試みられはじめており、その治療効果の適応の拡大が期待されている。今後、診断技術の進歩並びに社会の高齢化を鑑みると、従来の治療法では対応できない症例や、quality of lifeを考慮すべき症例の増加が予想され、レーザー治療の適応症例は益々増加すると考える。

文 献

- 1) Dougherty, T. J., Lawrence, G., Kaufman J. H. et al. : Photoradiation in the treatment of recurrent breast carcinoma, J. Natl. Cancer. Inst., 62 : 231-237, 1978.
- 2) Hayata, Y., Kato, H., Konaka, C. et al. : Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer, Chest, 81 : 269-276, 1982.
- 3) Lipson, R. L., Baldes, E. J. : The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection, J Natl Cancer Inst, 26 : 1-8, 1961.
- 4) Bugelski, P. J., Porter, C. W., Dougherty, T. J. : Autoradiographic distribution of hematoporphyrin derivative in normal and tumor tissue of the mouse, Cancer Res, 41 : 4606-4612, 1981.
- 5) Yamamoto, H., Kato, H., Okunaka, T. et al. : Photodynamic therapy with the excimer dye laser in the treatment of respiratory tract malignancies, Lasers in the Life Sciences 4 : 125-133, 1991.
- 6) Kato, H., Konaka, C., Kinoshita, K. et al. : Laser endoscopy with photodynamic therapy in the respiratory tract. : Gann Monograph on Cancer Research 37 : 139-152, 1990.
- 7) Okunaka, T., Kato, H., Konaka, C. et al. : A comparison between argon-dye and excimer-dye laser for photodynamic effect in transplanted mouse tumor, Jpn. J. Cancer Res., 83 : 226-231, 1992.
- 8) Manyak, M. J., Russo, A., Smith, P. D. et al. : Photodynamic therapy, J Clin Oncol, 6 : 380 : 391, 1988.
- 9) Van Zandwijk, N., Sutedja, T., Bass, P. et al. : An emerging role for photodynamic therapy in lung cancer, Forum, 3 : 33-39, 1993.
- 10) Kato, H., Horai, T., Furuse, K. et al. : Photodynamic therapy for cancers ; A clinical

trial of porfimer sodium in Japan. *Jpn J Cancer Res* 84 : 1209-1214, 1993.

- 11) Furuse, K., Fukuoka, M., Kato, H. : A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for central located early stage lung cancer. *J Clin Oncol* 11:1852-1857, 1993.
- 12) McCaughan, J. S., Williams, T. E., Bethel, B. H. : Photodynamic therapy of endobronchial tumors. *Lasers Surg Med* 6 : 336-345, 1986.
- 13) 奥仲哲弥, 加藤治文, 小中千守, 他 : 進行肺癌に対するレーザー治療の適応と限界. *気管支学* 15 : 733-737-1993.
- 14) 千葉敏彦, 橋本省, 高坂知節 : 声門部喉頭癌T₁小症例の放射線治療. *喉頭* 5 : 160-163, 1993.
- 15) 大前田紀夫, 井上鉄三, 中之坊学, 他 : 声門下, 気管狭窄に対するレーザー治療. 第12回日本レーザー医学会大会論文集 : 64-67, 1991.
- 16) Nelson, J. S., Roberts, W. G., Berns, J. W. : In vivo studies on the utilization of mono-L-aspartyl chlorin (NPe6) for photodynamic therapy. *Cancer Res*, 47 : 4681-4685.
- 17) Kawabe, K., Tamachi, Y., Aizawa, K. et al. : Photodynamic effects of quaternary ammonium salt derivatives of protoporphyrin derivatives on normal and tumor-bearing mice. *Lasers in the Life Sciences* 4 : 115-123, 1991.